報　告

生殖・内分泌委員会

委員長　藤原　浩
副委員長　寺田　幸弘

委　員　明樂　重夫，苛原　稔，岩瀬　明，大須賀　穣，折坂　誠，
片桐由起子，金崎　春彦，髙井　泰，浜谷　敏生，丸山　哲夫

幹　事　小野　政徳（専門委員会幹事）

生殖・内分泌委員会では常置的事業を含めて次の5つの小委員会で活動を行った．以下にその成果を記す．

[1]生殖医療リスクマネージメントシステム構築に関する小委員会

委員長：苛原　稔
委　員：片桐由起子，髙井　泰，辰巳賢一，浜谷敏生，藤原敏博
研究協力者：岩佐　武，桑原　章，齊藤英和

1．本小委員会の目的

本小委員会は生殖・内分泌委員会の常置事業として業務を推進しており，目的は以下のように設定されている．

1）生殖医療に関連する諸問題点を検討し，必要に応じて適切な指針等を作成・公表する．

2）生殖医療現場で発生したリスク事項について，その内容を調査し，リスク回避の観点から適切な対応を行い，必要に応じて指針等を作成・公表する．

3）生殖医療の適切な推進の観点から，他の関連学会との連携を行う．

2．実施事業

1）卵巣過剰刺激症候群（OHSS）のガイドラインの作成

厚生労働省からの依頼により，2011年に作成した「重篤副作用疾患対応マニュアル 卵巣過剰刺激症候群（OHSS）」について改訂を行った．本小委員会にて2019年度に作成したOHSSのガイドラインを改訂案として厚生労働省に提出し，検討委員会での説明を経て承認された．近年，OHSSの予防法ならびに重症化予防策は飛躍的に発展しており，改訂されたマニュアルにはこれらについての情報が追加されている．

2）ART施設での胚トレーサビリティのシステム構築

ART施設における胚管理システムの構築と胚管理のガイドライン策定を行うために，胚の保存，移動，廃棄の実態に関する情報を収集し今後の課題を抽出した．本小委員会がこれまで行った調査から，本邦では毎年約15万個以上の凍結胚が翌年以降に持ち越されていることが明らかにされており，今後，配偶子・胚の管理や移動に関する問題が顕在化することが危惧されている．2020年度は，これまで閉院などの理由により胚の移送が必要となった事例や，海外での配偶子・胚の管理体制について情報収集を行い検討した．その結果，今後は配偶子・胚の管理基準の策定や安全な移送方法の確立，ならびに移送後の使用状況を追跡するシステムの構築が急務であると考えられた．

3）ノンメディカルの卵子凍結保存について

近年，女性の結婚，出産の高齢化に伴い，未受精卵子を将来のために保存することが一般化しつつある．しかし，日本産科婦人科学会の会員が管理者ではなく，また，ノンメディカルの会社が卵子凍結保存に参入してきている．これについて緊急で検討を行い，対処法について協議した．

[2]本邦における早発卵巣不全に対する生殖医療の実態調査に関する小委員会

委員長：丸山哲夫
委　員：石塚文平，河村和弘，髙橋俊文，寺田幸弘，福田愛作
研究協力者：内田明花，古谷正敬
オブザーバー：折坂　誠

早発卵巣不全（primary/premature ovarian insuffi-

ciency，POI)の挙児希望患者に対しては，わずかに残る妊孕性を引き出して自身の卵子による妊娠を目指す，さまざまな治療法が国内外で行われてきた．しかし，現時点で十分なエビデンスのある不妊治療は卵子提供だけであり，施行可能な地域・国では卵子提供が優先的あるいは最終的に推奨される．本邦では卵子提供や養子縁組が欧米に比較して一般的ではないこともあり，さまざまな不妊治療が試みられているが，その実態は十分には把握されていない．本小委員会では，本邦におけるPOIに対する生殖医療の実態を明らかにすることを目的とした．

本小委員会の一期目に相当する2017～2018年度に設置された小委員会「本邦における早発卵巣不全に対する診療の実態調査―生殖医療を中心に―」により行われた調査結果(日産婦誌　71巻6号　833-853, 2019；J Obstet Gynaecol Res, Vol. 45, No. 10：1975-1979, 2019など)に基づいて，2020年度は，POIに対して生殖医療を行っている253施設を対象に，症例別調査個票を用いて後方視的観察研究を行った．2017年1月1日～12月31日の1年間に各施設を初診で受診した18歳～40歳未満の挙児希望のPOI患者で受診後3周期以上の不妊治療を受けた方を症例登録の条件とした．POIの診断基準としては，①過去に少なくとも一度は4か月以上の続発性無月経の既往がある，②血清FSH≧ 40IU/L(前医のデータでも可)，③血清E2感度以下(前医のデータでも可)，のすべてを満たす場合を原則とするも，④として，上記①～③をすべて満たさない場合でも担当医がPOIと診断すれば登録可のPOIとした．初診時より最長2年間をフォローアップ期間として，主要評価項目は妊娠率，副次的評価項目としては，卵胞発育率，排卵率，採卵率，流産率，生児獲得率とした．なお本調査研究は，該当施設および日本産科婦人科学会の倫理委員会の承認の下に行われた．

調査の結果，147施設(58.1%)から回答が得られ，そのうち85施設には該当する症例はなかった一方，残り62施設(42.2%)から238症例が登録された．初診時から最長2年間という比較的短いフォローアップ期間ではあったが，妊娠例・出産例も認められた．今回の調査では，上述の通りPOIの診断基準を本委員会から提示したうえで，その基準を満たす症例の登録を依頼した．ただし，上述の④の場合も含めて，判断に迷う症例なども登録可能としたため，POIではなくDOR(decreased ovarian reserve)などの症例も含まれている可能性は否定できない．現在，各症例について詳細を解析中であるが，POI診断の可否の判断が難しい症例では，登録施設に直接症例の詳細について問い合わせる対応も想定され，解析には今しばらく時間を要する見込みである．解析が終わり次第，学会あるいは誌上において結果を発表する予定である．本調査にご協力いただいた全ての施設に深く感謝申し上げます．

[3] 子宮内膜症取扱い規約の改訂に関する小委員会

委員長：原田　省
委　員：大須賀穣，北脇　城，楢原久司，村上　節，百枝幹雄
研究協力者：明樂重夫，岩瀬　明，岡田英孝，片渕秀隆，北島道夫，木村文則，熊切　順，甲賀かをり，谷口文紀，奈須家栄，平田哲也，前田長正，森　泰輔，山口　建，吉野　修

1. 背景

本邦では，2010年に「子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編(第2版)」が本委員会より発刊されて以来，子宮内膜症の診断および治療の指針となってきた．その後，新規薬剤の登場や腹腔鏡手術の技術向上がなされたことにより，子宮内膜症患者の管理は大きく進歩した．したがって，現在の取扱い規約では十分な対応が難しくなっていることから，本規約の改訂に着手した．

2. 活動報告

子宮内膜症取扱い規約(第2版)を約2年間で全面改訂して「子宮内膜症取扱い規約 第2部 診療編(第3版)」を出版することを目標とする．これまでに編集委員会を8回開催した．

第1回：2019年9月：国立京都国際会館：京都市
第2回：2020年1月：海峡メッセ：下関市
第3回：2020年4月(ウェブ会議)
第4回：2020年7月(ウェブ会議)
第5回：2020年8月(ウェブ会議)
第6回：2020年10月(ウェブ会議)
第7回：2020年10月(ウェブ会議)
第8回：2020年11月(ウェブ会議)

第1回編集委員会では，計21名の執筆分担者と各担当項目を決定し，目次およびCQの内容について討議した．本規約の作成手順と発刊スケジュールを確認した．第2回編集委員会では，執筆作業の確認および文献リストの配布を行った．文献収集については，日本医学図書館協会によるスクリーニングが終了し，各執

筆者に関連文献が提供された．第3回編集委員会では各執筆者の脱稿ならびに査読作業の担当について確認を行った．第4回から第8回までの5回の編集委員会にて改訂作業を行い，発刊に向けての最終段階にある．

【治療のガイドライン(Clinical Question)】

CQ1	思春期子宮内膜症が疑われる場合の取扱いは？
CQ2	癌化を考慮した卵巣子宮内膜症性嚢胞の取扱いは？
CQ3	子宮内膜症・子宮腺筋症により産科合併症は増加するか？
CQ4	子宮腺筋症の疼痛の取扱いは？
CQ5	子宮腺筋症に合併する不妊の取扱いは？
CQ6	子宮内膜症は心血管イベントのリスク因子となるか？
CQ7	子宮内膜症のQOLへの影響は？
CQ8	卵巣子宮内膜症性嚢胞に対する温存手術の際の注意点は？
CQ9	卵巣子宮内膜症性嚢胞に対する手術療法は，妊孕性向上に有用か？
CQ10	ダグラス窩深部子宮内膜症に対する手術療法は，妊孕性向上に有用か？
CQ11	不妊患者が腹膜病変を有する場合，手術療法は妊孕性向上に有用か？
CQ12	子宮内膜症合併不妊において，ARTは有用か？
CQ13	子宮内膜症合併不妊において，ホルモン療法は有用か？
CQ14	子宮内膜症(深部病変を除く)の疼痛に対して，手術療法は有用か？
CQ15	ダグラス窩深部子宮内膜症の疼痛に対して，手術療法は有用か？
CQ16	子宮内膜症の疼痛に対して，OC/LEPは有用か？
CQ17	子宮内膜症の疼痛に対して，GnRHアゴニストは有用か？
CQ18	子宮内膜症の疼痛に対して，経口プロゲスチン製剤は有用か？
CQ19	子宮内膜症の疼痛に対して，52mgレボノルゲストレル子宮内システム(LNG-IUS)は有用か？
CQ20	子宮内膜症の疼痛に対して，OC/LEP，GnRHアゴニストとプロゲスチン製剤に効果の差はあるか？
CQ21	深部子宮内膜症の疼痛に対して，薬物療法は有用か？
CQ22	子宮内膜症の疼痛に対して，補完代替療法は有用か？
CQ23	子宮内膜症の疼痛に対する手術療法において，保存的手術前・手術後の薬物療法の併用は有用か？
CQ24	卵巣子宮内膜症性嚢胞の再発予防に対して，保存的手術後の薬物療法は有用か？

※2021年3月末時点の案

3. 今後の計画

2021年1月の日本エンドメトリオーシス学会において，CQを公開するコンセンサスミーティングを設ける．出された意見を検討・修正したのちに，2021年4月の編集委員会において最終の校正を行い，2021年度内の書籍発刊を目指す．

[4]本邦における月経異常診断の標準化と実態調査に関する小委員会

委員長：岩瀬　明
委　員：石川博士，久具宏司，髙井　泰，平池　修，吉野　修
研究協力者：北原慈和

1. 背景と目的

月経異常については，月経の開始と閉止の異常，月経周期と経血量の異常，随伴症状に分けられる．そのうち月経周期と経血量の異常については，FIGOではabnormal uterine bleeding(AUB)の名のもとに症状別分類法，原因別分類法が提案されている．一方，本邦では産婦人科用語集・用語解説集改訂第4版においてAUBの訳語として不正子宮出血があてられている．しかしながら，実際の臨床の場においては，月経以外の性器出血を不正出血と呼称するなど，用語の統一性を欠いている懸念がある．さらに月経異常に関する用語も1990年に定義されたまま，見直しがなされていない．このような状況に鑑み，本委員会では月経異常のうち主にAUBに関する定義と用語の見直しをFIGOの定義・分類に則して行うとともに，FIGO分類に準じたAUBの実態調査を行うことにより，本邦における標準的な月経異常診断のあり方について検討することを目的とする．

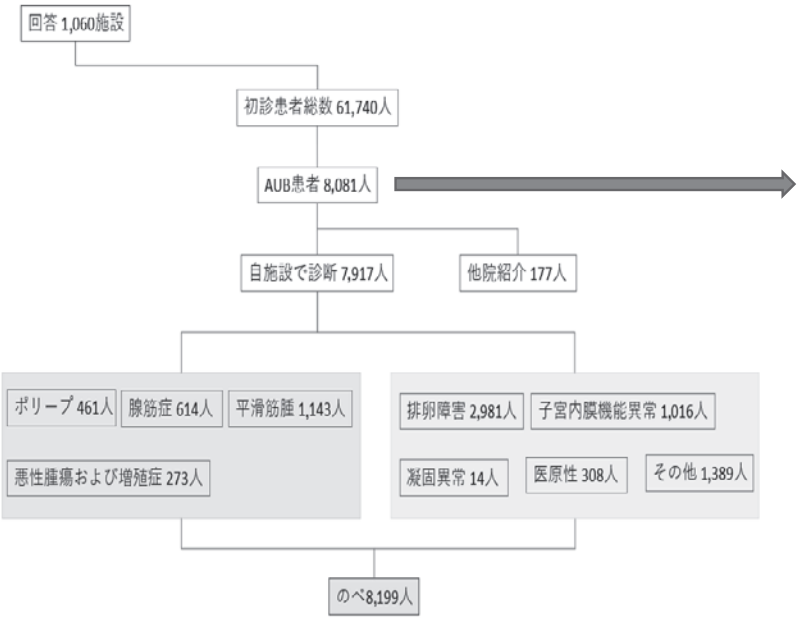
2. 方法

本委員会では2019年度までに，月経異常のうち主にAUBに関する定義と用語の見直しをFIGOの定義・分類に則して行い提案してきた．この分類に基づいた標準的な月経異常診断のあり方について検討することを

貴施設名	
番号　通し番号を記入	
患者情報 該当するものに✔してください。(　)内には数値/名称をご記載ください。不明なものは空欄のままとしてください。	年齢（　　）歳，身長（　　）cm，体重（　　）kg □未産/□経産（経産回数　　回） ホルモン治療《□LEP，□プロゲスチン，□その他（　　）》：□治療中/□治療歴あり/□なし AUB以外の主訴（複数回答可） □月経困難症　□腹痛・腰背部痛・骨盤痛　□不妊症 □排尿障害　□排便障害　□帯下 □その他（具体的に記載してください　　）
AUBの内容 該当するものに✔してください。複数回答可（別添資料2を参照してください）	月経周期の異常：□無月経　□希発　□頻発 持続期間の異常：□過長 規則性の異常：　□不順 経血量の異常：　□過多　□過少 月経間期出血：　□不定期　□規則的 □ホルモン治療中の予定しない出血
実施した検査および順序 該当するものに✔してください。( )内には検査をした順番をご記入ください。同じ番号が複数あっても構いません。	□血算（　）　□血液生化学検査（　） □凝固系検査（　）　□ホルモン検査（　） □子宮腟部/頸部細胞診（　）　□子宮体部細胞診（　） □子宮腟部/頸部組織診（　）　□子宮体部組織診（　） □その他部位の組織検査（　） □経腟超音波検査（　）　□子宮鏡検査（　） □ソノヒステログラフィー（　）□子宮卵管造影（　） □腹部CT検査（　）　□その他部位CT検査（　） □腹部MRI検査（　）　□その他部位MRI検査（　） □その他検査（具体的に記載してください　　）
AUBの原因 該当するものに✔してください。複数回答可（別添資料3を参照してください）	□ポリープ　□子宮腺筋症　□子宮筋腫 □子宮内膜癌（子宮内膜増殖症を含む）　□血液凝固異常 □卵巣機能不全　□多嚢胞性卵巣症候群　□下垂体機能異常 □その他内分泌異常（疾患名　　） □子宮内膜性（悪性および増殖症を除く） □医原性（原因薬剤等記載ください　　） □その他（内容を記載ください　　）
備考	

図1　二次調査票

目的とし，月経異常に関する実態調査(アンケート調査)を実施した．一次調査では，2週間の総初診患者数およびAUB主訴別の初診患者数およびAUB原因分類別患者数を調査した．二次調査へ協力すると回答を



無月経	791
希発	1,009
頻発	542
過長	1,438
不順	2,001
過多	1,810
過少	339
月経間期出血	2,487
ホルモン治療中の出血	455
合計	10,872

図 2　一次調査結果の概要

表 1　二次調査結果の概要　患者背景

平均年齢（y）		36.3 ± 9.1*
年齢層別人数（n）	＜20	12
	≧20，＜30	83
	≧30，＜40	151
	≧40，＜50	147
	≧50，＜60	14
	≧60	4
既往妊娠（n）	なし	210
	あり	196
ホルモン治療（n）	なし	251
	治療中	65
	治療歴あり	43
随伴症状（n）	月経困難症	94
	慢性骨盤痛*	37
	不妊症	38
	帯下異常	25
	排尿障害	6
	排便障害	3
	その他	40

*平均 ± 標準偏差，**腰痛・腰背部痛含む

いただいた施設を対象とし，群馬大学および本学会の倫理審査委員会の承認を得て，一次調査の症例数に応じた個別調査を実施した．調査票を図 1 に示す．

3. 結果

一次調査では 5,277 施設にアンケートを依頼し，1,060 施設から回答を得た（回答率 20.1％）．初診患者 61,470 人中，AUB を主訴として受診した初診患者は 8,081 人で，初診患者の 13.1％であった．結果の概要を図 2 に示す．138 施設に回答を依頼した二次調査（患者個別調査）については，82 施設から合計 411 症例についての回答を得た（回答率 59.4％）．411 症例の患者背景（表 1），AUB 主訴別人数（表 2），AUB 原因疾患別人数（表 3）に示す．

4. まとめ

二次調査の解析をすすめ，詳細については学術論文の形で公表を予定する．本調査結果をもとに，AUB 診断のフローチャート作成を行うことを検討する．

[5] 乳癌治療が妊孕性に及ぼす影響の実態調査に関する小委員会

委員長：松崎利也
委　員：井口雅史*，内田聡子，小野政徳，杉江知治*，堀江昭史
研究協力者：山崎玲奈

表2　二次調査結果の概要　AUB主訴別人数(重複回答含む)

月経周期（n）	無月経	26
	希発	61
	標準	302
	頻発	29
持続期間（n）	標準	109
	過長	302
規則性（n）	順調	291
	不順	120
経血量（n）	過少	13
	標準	240
	過多	159
月経間期出血（n）	なし	233
	不定期	139
	規則的	15
	ホルモン治療中	29

表3　二次調査結果の概要　AUB原因別人数(複数回答含む)

ポリープ（n）	26
子宮腺筋症（n）	109
子宮筋腫（n）	291
子宮内膜癌（増殖症含む）（n）	13
血液凝固異常（n）	233
排卵障害（n） （うち多嚢胞性卵巣症候群）	127 (43)
子宮内膜機能異常（n）	51
医原性（n）	39
その他（n）	55

【背景】

本邦における乳癌患者の発生率は増加傾向にあり，性成熟期の女性にも多くの患者が発生している．乳癌治療では，卵巣機能を障害する化学療法や長期にわたるタモキシフェン(TAM)療法が行われ，乳癌治療後の妊娠率が低いことも報告されているため，妊孕性温存の重要性が広く認識されるに至っている[1]．

これまで，生殖・内分泌委員会では「性成熟期乳癌患者におけるタモキシフェンの卵巣過剰刺激作用の実態調査(2015年～2018年)」を行い，TAMによる卵巣の過剰刺激と子宮内膜の器質的変化などについて報告した[2]．この調査で指摘された子宮内膜の器質的変化(子宮内膜ポリープ，スイスチーズ様超音波所見)は，乳癌治療後の妊娠に障害となっていることが危惧されるため，2019年に本小委員会「乳癌治療が妊孕性に及ぼす影響の実態調査に関する小委員会」を設置した．本小委員会は，2019年度に全国の乳腺科，生殖医療を実施する産婦人科に大規模なアンケート調査を行い，乳癌治療後に多くの患者が自然に妊娠しているものの，ARTを含む不妊治療を行っても妊娠に至らない症例も多数存在することなどを明らかにし，JOGR誌に報告した[3]．今年度は施設を限定し，乳癌治療後の不妊治療と妊娠の転帰に関する詳細な症例調査，「乳癌治療が妊孕性に及ぼす影響の実態調査」を実施した．

【研究方法】

(研究の対象)

乳癌治療施設：乳癌治療後患者のうち，妊娠を許可された45歳以下の症例(挙児希望なしや未婚も含む)．観察期群間2014年1月1日～2019年3月31日

生殖医療施設：乳癌罹患歴があり，挙児を希望する症例(妊孕性温存療法の有無を問わない)．観察期間2014年1月1日～2019年3月31日(この期間に妊娠を試みた症例)．

(資料入手の方法)

本研究は，2020年9月16日付で日本産科婦人科学会倫理委員会に承認され(受付番号2020-4)，以下の調査依頼施設，合計12施設18診療科(乳癌治療施設6施設と生殖医療施設12施設)に症例調査を依頼した．

乳癌治療施設(乳腺外科)：金沢医科大学，金沢大学，関西医科大学，京都大学，聖マリアンナ医科大学，徳島大学

生殖医療施設(産婦人科)：金沢医科大学，金沢大学，関西医科大学，京都大学，聖マリアンナ医科大学，徳島大学，県立広島病院(生殖医療科)，アイブイエフ詠田クリニック，加藤レディスクリニック，金沢たまごクリニック，蔵本ウイメンズクリニック，永遠幸レディスクリニック

(調査内容)

乳癌治療施設：乳癌診断治療内容(臨床進行期，サブタイプ，化学療法内容，放射線療法，TAM使用年数など)，妊娠情報(妊娠許可年齢，妊娠有無，妊娠年齢，妊娠方法，妊娠経過，分娩の異常，再発有無など)

生殖医療施設：乳癌治療内容(診断年齢，化学療法，TAM療法)，不妊治療内容(採卵年齢，TAM治療前後，化学療法前後，卵巣刺激方法，採卵卵子数，受精

卵数，移植周期，移植時子宮内膜厚，妊娠有無，妊娠経過など）

【結果】

（乳癌治療施設対象症例）

乳癌治療施設対象症例（乳癌治療後患者のうち，妊娠を許可された45歳以下の症例）は，113症例（妊娠20症例，24回妊娠）のデータを回収した．妊娠許可年齢をa群：35歳未満，b群：35歳以上40歳未満，c群：40歳以上45歳未満）に区分し比較した．まず，それぞれの妊娠許可年齢による妊娠率はa群40%，b群21%，c群10%と，もっとも若年であるa群が高かった（図1）．妊娠を許可されてから妊娠が成立するまでの期間は，妊娠例の全例が36か月までに妊娠成立しており，36か月以降に妊娠した症例はなかった（図2）．また，a群では36か月まで，b群では30か月まで，c群では12か月までに妊娠が成立していた．妊娠例は各年齢層において妊娠許可から早期に妊娠しており，長期間を経てから妊娠する例はほとんどなかった．また，妊娠した24症例の妊娠方法の内訳をみると，全症例では自然妊娠37.5%，体外受精（生殖補助医療）33.3%，一般不妊16.6%，不明12.5%であった．年齢区分で分けると，a群では自然妊娠が60%と多く，b群では62.5%と体外受精（生殖補助医療）が多かった（図3）．化学療法施行有無と妊娠有無については，有意差が得られず，化学療法の内容について検討したが，シクロホスファミド（CPA）未使用例は非常に少数で十分な解析ができる症例数が得られなかった（図4）．また，TAMについて，TAM使用群の妊娠率が低い結果は得られなかった（図5）．妊娠許可時の年齢が若いa群では，TAM使用群の妊娠率が非使用群よりもむしろ高い傾向がみられた（P＝0.058）．

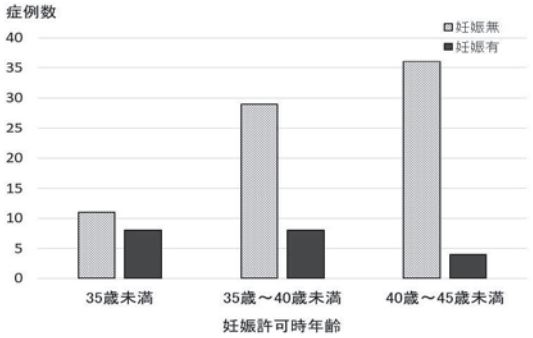


図1　乳癌治療後に妊娠を許可された患者の妊娠成立の有無

（生殖医療施設対象症例）

生殖医療施設からは，乳癌治療後妊娠希望にて不妊治療を施行した138症例（採卵361周期　移植288周

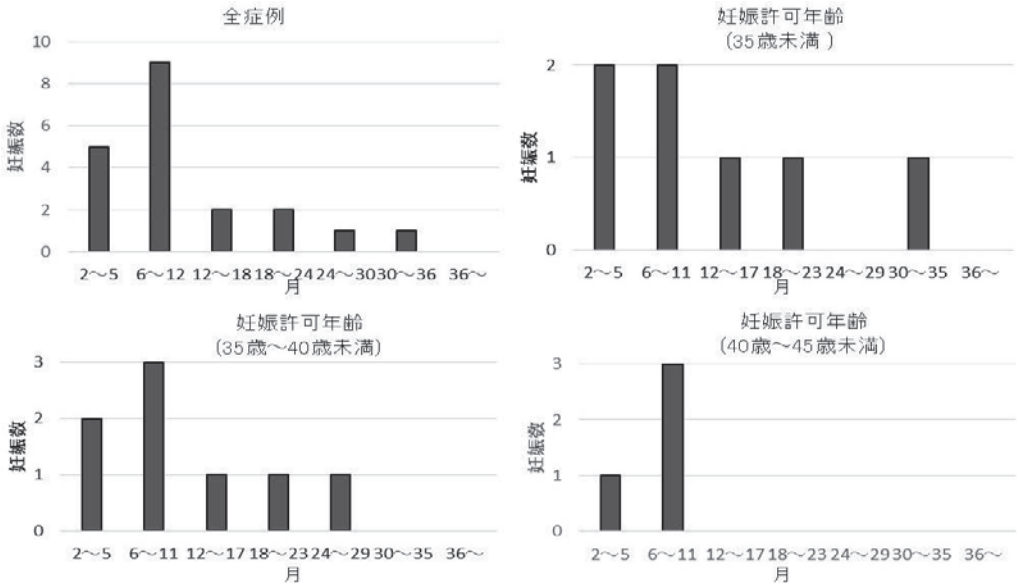


図2　乳癌治療後に妊娠した症例における妊娠許可から妊娠成立までの期間

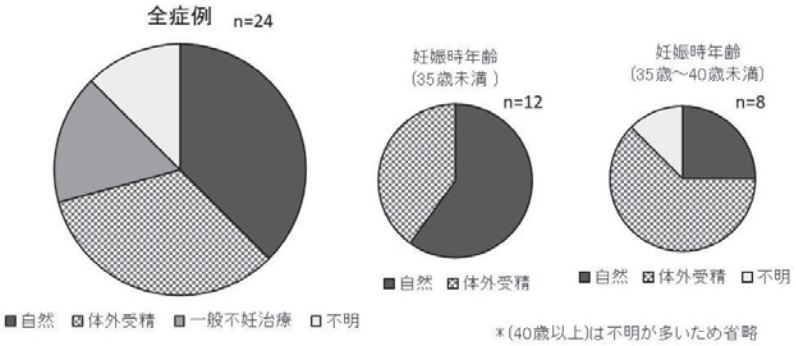


図3　乳癌治療後に妊娠した症例における妊娠した方法の内訳

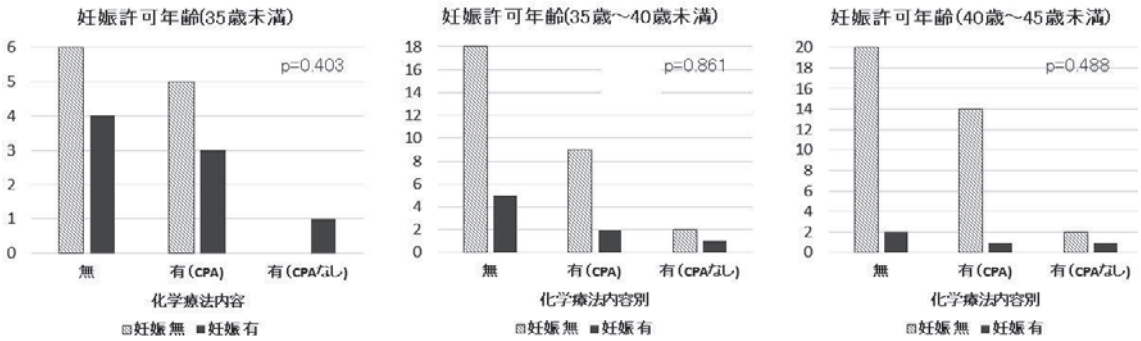


図4　化学療法およびシクロホスファミドと妊娠

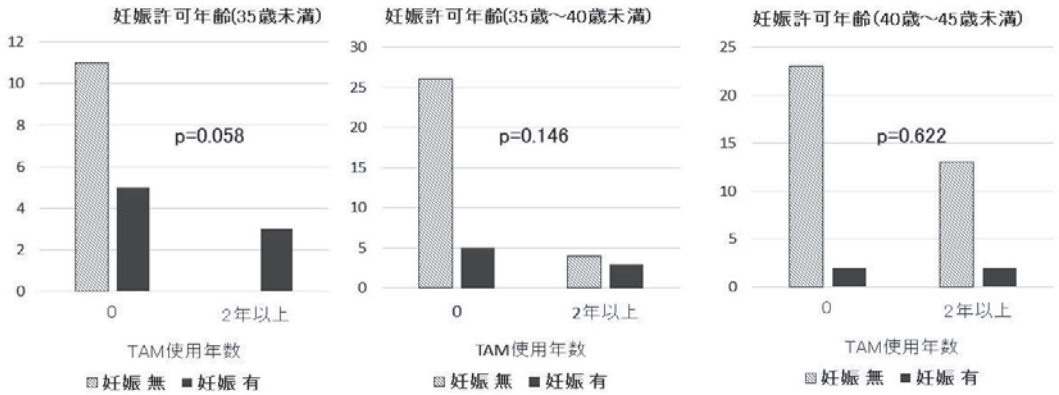


図5　タモキシフェンの使用と妊娠

期，妊娠64症例，72回妊娠)のデータを回収した．生殖医療施設初診年齢で，a群：35歳未満，b群：35歳以上40歳未満，c群：40歳以上45歳未満に分けると，若年区分ほど妊娠率，生産率とも高いものの，35歳以上44歳未満のb群およびc群でも生児出産は得られていた．また，b群の妊娠率は半数を超えていた(図6)．

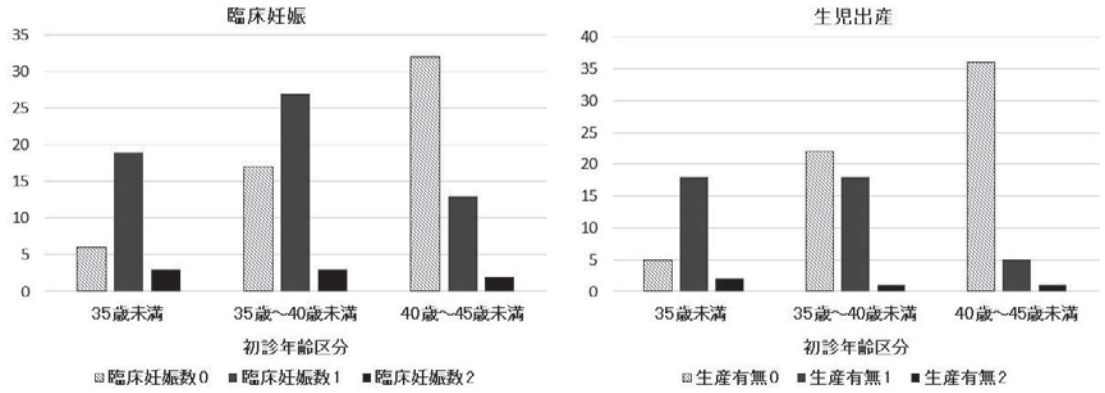


図6　生殖医療施設初診年齢別の臨床妊娠および生児出産

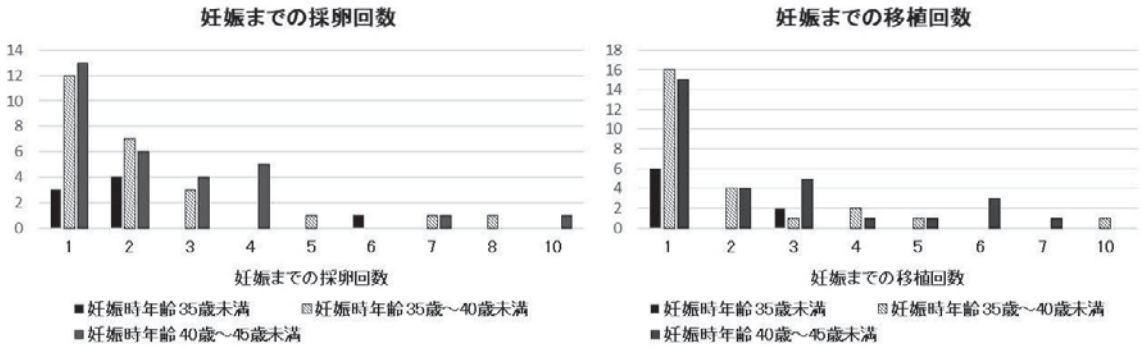


図7　妊娠までの採卵回数および胚移植回数

妊娠成立までの採卵数，移植数については，多くが3回目までに妊娠に至っていた(図7).

年齢区分別，化学療法施行有無による妊娠成立については，年齢区分aとb(40歳未満の症例)では，化学療法施行群では妊娠しなかった症例が多いのに対し，化学療法非施行群では妊娠した症例が多く，化学療法実施例の妊娠率が低い可能性がある(図8)．また，採卵あたりの受精卵獲得数は，化学療法施行群で少なく(化学療法非施行群4.24±4.87，化学療法施行群1.70±0.96，p＝0.00)，4個以上採取できた症例の割合も化学療法非施行群よりも有意に低く，8.6%と極めて低率であった(図9)．胚移植周期の子宮内膜厚を，採卵時年齢区分(a群：35歳未満，b群：35歳以上40歳未満，c群：40歳以上45歳未満)で評価したところ，a群ではTAM使用群の子宮内膜が有意に厚く，他の年齢区分ではTAM使用の有無で有意差はなかった(図10).

【考察】

乳癌治療後患者においても年齢の妊孕性へ与える影響は大きく，年齢の上昇と共に妊娠率は低下し，生産率も如実に低下していた．また，妊娠が成立した症例では，妊娠を許可してから1～3年以内や不妊治療を始めてから短期間に妊娠していた．現在，妊娠希望の乳癌患者に，手術後18か月以上30か月以下の期間にホルモン療法を行い，その後ホルモン療法を最大2年間中断し，中断期間中に妊娠・出産を試み，出産後にホルモン療法を再開する治療の有効性と安全性を検討するPOSITIVE試験が進行中である[4]．今回の結果は，可能であれば若年のうちにTAMを早めに中断し，短期間で妊娠を試みることの意義を支持している．

前回の全国アンケート調査[3]で，乳癌治療後の妊娠は，若年では不妊治療を要さずに自然に成立している例が多いことを明らかにしたが，今回の症例調査でも

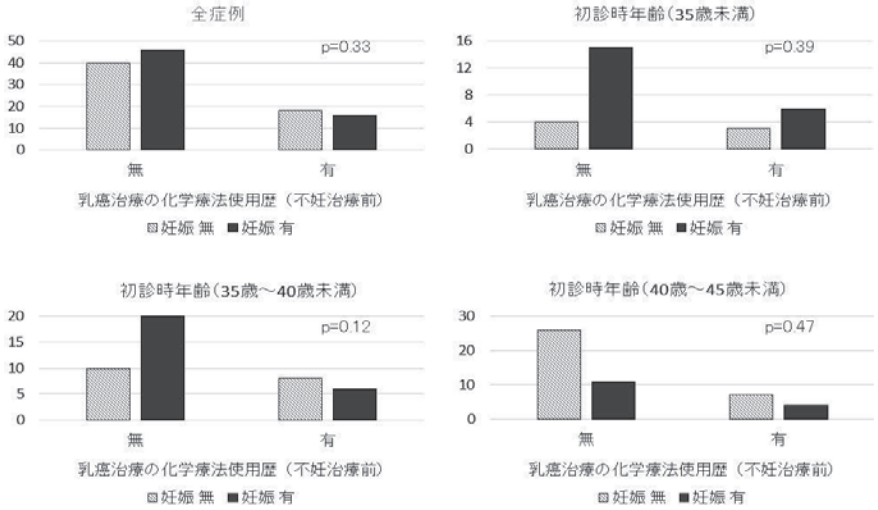


図8　ART症例における化学療法施行歴と妊娠

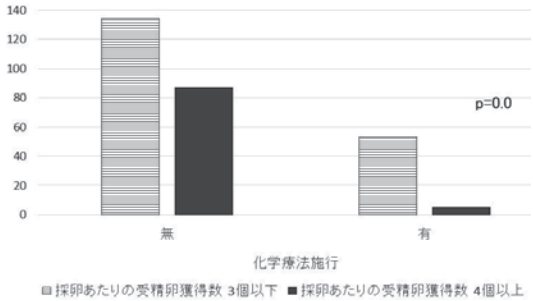


図9　化学療法施行有無と採卵あたり受精卵獲得数の比較

同様の結果が得られている．この結果は，妊娠を望む乳癌患者に提供する情報として有用である．一方，35歳以上の患者では生殖補助医療（ART）による妊娠が多かった．乳癌治療後の患者は早期に妊娠する必要性が高いので，不妊治療の場において，35歳以上の症例では時期を逸さずARTへ移行する方針で治療することが適切であると思われる．

アルキル化剤のCPAは卵巣機能を障害するリスクが高いことが知られている[5)6)]．乳癌の術前術後に実施されるCPAを含む化学療法により，妊娠を望む患者の妊孕性の低下が危惧される．今回の調査で，化学療法施行歴のある患者では，生殖補助医療の際に1回の採卵あたり4個以上の受精卵を得られた症例の割合が8.6%と極めて低率であった．妊娠した症例の割合は化学療法施行歴のない患者との間で有意差はなかったが，CPAで早発卵巣不全（POI）になった症例はARTの対象とならず，今回の調査症例の中には含まれていないためであろう．

CPAでPOIになった症例では，治療前からの凍結卵子や凍結胚がない限り，妊娠の成立がきわめて困難であることは自明である．しかしながら，今回の乳癌治療施設から集取した「乳癌治療後に妊娠を許可された患者」の妊娠許可後の妊娠成立について，化学療法施行の有無による差を見出せなかった．この理由として，本研究における乳癌治療施設の症例では，妊娠を望む意思の有無が必ずしも明確ではなく，さらに症例の中でCPAによりPOIになった症例の割合も不明であり，化学療法施行例全体の妊孕性を正しく検討できていない可能性が考えられる．近年は乳癌治療を行う前に卵子や胚の凍結保存が行われるようになっている．本調査の調査対象期間は卵子や胚の凍結保存が一般化する前の期間であり，乳癌治療で化学療法によりPOIになった症例の割合やその後の状況，卵子や胚の凍結保存の状況については明らかではない．化学療法施行例全体の妊孕性については，POIおよび卵子や胚の凍結保存の状況を含め，今後の調査が望まれる．

TAMの妊孕性に対する影響については，乳癌治療施設，生殖医療施設のそれぞれの症例の解析で，TAM使用群の妊娠率は非使用群と同等であり，Shandleyらの報告のようなTAM使用例における低い妊娠率

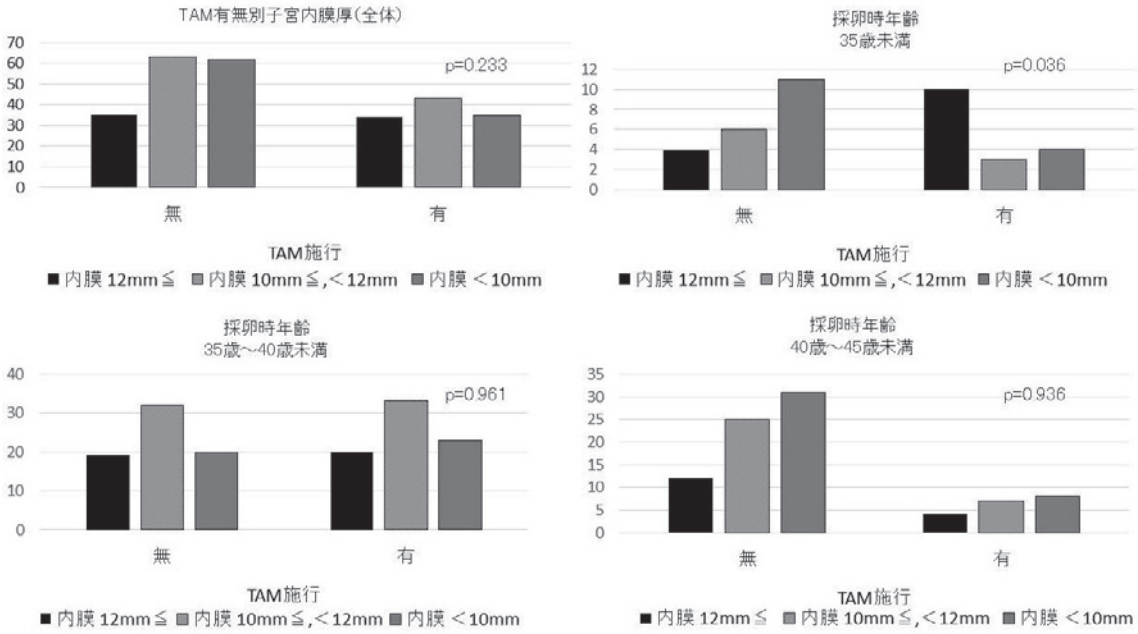


図10　タモキシフェンの治療歴と胚移植時の子宮内膜厚

(TAM非使用者とのハザード比0.25)はみられなかった[2)7)]. Shandleyらは乳癌診断後のTAM使用有無で妊娠率を検討しており，TAM内服により妊娠を試みる年齢が高くなることを反映した結果である可能性がある．本調査は妊娠許可年齢や妊娠目的のART初診時で比較しており，年齢の遅れではなく，TAMそのものの妊孕性への影響を反映した結果となっている．本研究のART実施症例では，35歳未満の年齢区分において，TAM使用群の胚移植時の子宮内膜が非使用群よりも有意に厚く妊娠率もむしろ高い傾向があった．今回の検討では，TAM使用群と非使用群で妊娠率に有意差はなく，TAMによる著しい妊孕性の低下は認めなかった．しかし，TAM使用群が25例と少ないことから，TAMが妊孕性に与える影響についてはさらに症例を増やして検討する必要がある．TAMの妊孕性に与える影響は年齢さらには子宮内膜，卵巣など臓器毎にTAMへの反応が異なる可能性があり，さらに総数を増やした解析が必要と思われる．

【まとめ】

乳癌治療後の妊孕性について，乳癌治療施設，生殖医療施設にそれぞれ症例アンケート調査を行い，下記の結果，結論を得た．

1. 乳癌治療後の妊娠成立は年齢の影響が大きく，また，妊娠成立例では，妊娠を許可後または不妊治療を始めてから短期間に妊娠していた．この結果より，妊娠を希望する乳癌患者のTAMの内服期間に関してはTAMによる乳癌再発抑制効果と内服終了年齢の高齢化による妊娠率の低下の益と害のバランスを考えて，決定することが望ましいと思われる．

2. 乳癌治療後は，35歳未満なら自然妊娠が期待できるが，35歳以上の患者では，不妊治療において時期を逸さずARTへ移行することも重要である．

3. 化学療法を実施してもPOIにならなかった症例は，得られる受精卵は少ないものの生殖補助医療での妊娠成立が期待できる．

4. 今回の研究は限定施設による少数の後ろ向き調査であるため，今後は前向きの調査やさらなる症例の蓄積が必要である．

本調査結果をもとに，乳癌患者の妊孕性についての効果的な介入を医療機関および社会に提言する．

謝辞：

本調査を実施するにあたり，以下の施設に御協力頂きました．ここに心より感謝の意を表します．

金沢医科大学，金沢大学，関西医科大学，京都大学，聖マリアンナ医科大学，徳島大学，県立広島病院(生殖医療科)，

アイブイエフ詠田クリニック，加藤レディスクリニック，金沢たまごクリニック，蔵本ウイメンズクリニック，永遠幸レディスクリニック

【参考文献】

1）Shandley LM, Spencer JB, Fothergill A, Mertens AC, Manatunga A, Paplomata E, Howards PP. Impact of tamoxifen therapy on fertility in breast cancer survivors. Fertil Steril. 2017；107(1)：243-252
2）Yamazaki R, Inokuchi M, Ishikawa S, Ayabe T, Jinno H, Iizuka T, Ono M, Myojo S, Uchida S, Matsuzaki T, Tangoku A, Kita M, Sugie T, Fujiwara H. Ovarian hyperstimulation closely associated with resumption of follicular growth after chemotherapy during tamoxifen treatment in premenopausal women with breast cancer：a multicenter retrospective cohort study. BMC Cancer. 2020；20(1)：67
3）Yamazaki R, Ono M, Sugie T, Inokuchi M, Ishikawa S, Iizuka T, Masumoto S, Myojo S, Uchida S, Horie A, Matsuzaki T. Nationwide survey of Japanese breast oncology and reproductive endocrinology departments about the impact of breast cancer treatment on fertility. J Obstet Gynaecol Res. 2020；46(12)：2488-2496
4）妊娠を希望するホルモン療法感受性乳癌の若年女性における妊娠転帰及びホルモン療法中断の安全性を評価する試験(JBCRG-23)https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000022962&language=J
5）Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendation on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol. 2006：24：2917-2931
6）Lambertini M, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients：ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann.Oncol. 2020；31(12)：1664-1678
7）Dinas KD. Impact of Breast Cancer Treatment on Fertility. Adv Exp Med Biol. 2020；1252：175-179